

OP

⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑪ **DE 3602370 A1**

⑤① Int. Cl. 4:
A 61 K 45/06
A 61 K 31/485



**DEUTSCHES
PATENTAMT**

⑳ Aktenzeichen: P 36 02 370.1
㉑ Anmeldetag: 27. 1. 88
㉒ Offenlegungstag: 6. 8. 87

THE BRITISH LIBRARY
19 AUG 1987
**SCIENCE REFERENCE AND
INFORMATION SERVICE**

DE 3602370 A1

㉗ **Anmelder:**
Chrubasik, Sigrun, Dr.; Chrubasik, Joachim, Dr., 7800
Freiburg, DE

㉘ **Vertreter:**
Popp, E., Dipl.-Ing.Dipl.-Wirtsch.-Ing.Dr.rer.pol.;
Sajda, W., Dipl.-Phys., 8000 München; Hrabal, U.,
Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., 4000 Düsseldorf; Bolte, E.,
Dipl.-Ing., Pat.-Anw., 2800 Bremen

㉙ **Erfinder:**
gleich Anmelder

⑤④ **Verwendung von Analgetica durch Inhalation**
Verwendung von Analgetika (einschließlich von Peptiden)
in Form von Inhalation zur Schmerzbehandlung

Abstract (Basic): DE 3602370 A

The use of analgesics including peptides, in the form of an inhalation for treating pain is new. Particularly, the analgesics are highly active morpholine derivs. (6-glucuronides) formed in the lungs by metabolism of morphine.

USE/ADVANTAGE - In this form, lower doses of morphine are reqd. compared with parenteral admin. Inhalations can be used in patients with kidney failure (wo cannot tolerate morphine when this is given intravenously) and the compsn. are esp. useful for treating post-operative pains. The 6-glucuronides formed in the lungs are more powerful analgesics than morphine itself, with better affinity for the brain and a longer half life.

In an example, seven patients, with renal insufficiency who had undergone thoracic surgery, were treated with 0.8 mg/kg morphine, delivered as an inhalation in 5 l O₂/min. Only a minimal increase in the morphine concn. of the serum could be detected; respiratory depression, nausea, vomiting and urine retention were not observed, and an excellent level of analgesia was achieved.

DE 3602370 A1

Patentansprüche

1. Verwendung von Analgetika (einschließlich von Peptiden) in Form von Inhalation zur Schmerzbehandlung
2. Verwendung von Analgetika zur Herstellung von Inhalationslösungen zur Schmerzbehandlung
3. Verwendung des pulmonal entstehenden analgetisch potenten Morphinderivats zur Schmerzbehandlung
4. Verwendung der Inhalationsgabe von Analgetika bei niereninsuffizienten Patienten
5. Arzneimittel enthaltend ein Analgetikum, dadurch gekennzeichnet, daß es das Analgetikum in Form der Inhalation geeigneter Form enthält.
6. Verfahren zur Anwendung von pulmonal metabolisierten Morphinderivaten zur Schmerzbehandlung.

Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Analgetika, sowie ein Analgetikum enthaltendes Arzneimittel und ein Verfahren zur Anwendung von Morphinderivaten zur Schmerzbehandlung.

Dahlström und Mitarbeiter haben festgestellt, daß der intravenöse Morphinbedarf bei Patienten unter einer Morphininfusionsbehandlung postoperativ im Mittel 2,6 mg/Std beträgt (Dahlström et al, *Clinical Pharmacokinetics* 7, 1982, 266—279), der eine minimale analgetisch effektive Morphinkonzentration von 16 ng/ml hervorruft. Nach intravenöser Gabe eines Morphinbolus bei Kindern (0,1 mg/kg KG) wurde eine minimale analgetisch effektive Morphinkonzentration von 65 ng/ml gefunden (Dahlström et al, *Clin. Pharmacol. Ther.* 26, 1979, 354—365).

Bei niereninsuffizienten Patienten kann die Morphinkonzentration bei üblicher Morphindosierung jedoch toxische Bereiche erlangen (Shelly et al, *Br. med. J.* 289, 1984, 1071—1072). Dabei besteht zwischen der Morphinkonzentration und der eingeschränkten Nierenfunktion eine Korrelation (Ball et al, *Lancet* I, 1985, 784—786; McQuay et al, *Lancet* II, 1984, 284—285; Aitkenhead et al, *Br. J. Anaesth.* 56, 1984, 813—819), da die Elimination von Morphin über die Niere an eine intakte Nierenfunktion gebunden ist (Sear et al, *Anesth. Analg.* 65, 1985, 1065—1070).

Der größte Teil des freien, absorbierten Morphins wird in der Leber in das biologisch inaktive Morphin-3-glukuronid umgewandelt (Boerner et al, *Drug Metab. Rev.* 4, 1975, 39—73; Schulz et al, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 183, 1972, 404—410). Die Morphin-6-derivate dagegen sind analgetisch sehr viel potenter und besitzen eine längere Halbwertszeit als Morphin (Mori et al, *Life Sci.* 11, 1972, 525—533) und eine sehr viel höhere Affinität zur Hirnsubstanz als Morphin (Yoshimura et al, *Chem. Pharm. Bull.* 24, 1976, 901—906). Die Halbwertszeit des freien Morphins wird im Mittel mit 1,5 bis 3,8 Stunden angegeben (Dahlström et al, *Clinical Pharmacokinetics* 7, 1982, 266—279; Berkowitz, *Clinical Pharmacokinetics* 1, 1976, 219—230; Murphy et al, *Anesthesiology* 54).

Es wurde jetzt überraschenderweise gefunden, daß sich durch Inhalation von Morphin bei Patienten nach großen thorakalen Eingriffen eine ausgezeichnete Analgesie erzielen läßt. Die zur Analgesie erforderlichen Morphindosen lagen bei stoffwechselgesunden und niereninsuffizienten Patienten weit unter den bei parente-

raler Gabe erforderliche. Darüber hinaus blieb die Morphinkonzentration der freien und metabolisierten Morphin-Immunität unterhalb der Nachweisgrenze (wie intraindividuelle Kontrollen bestätigen) bzw. zeigte auch bei Niereninsuffizienten mit erhöhten Ausgangswerten nur minimale Anstiege. Bei den Untersuchungen an mehr als 30 Patienten hat sich eine Dosierung von 0,8 mg Morphin als Bolus über 2 Stunden plus 0,8 mg Morphin pro Stunde zur Insufflation mit 5 Liter O₂ pro Minute bei intubierten oder über Maske beatmeten Patienten als wirksam erwiesen (eine geringere Dosis war analgetisch nicht ausreichend; eine Verdopplung der Sosis erbrachte keine bedeutenden Vorteile). Beobachtungszeitraum: 12 Stunden. Blutdruck, Puls und Atemgase blieben sämtlich klinisch unauffällig. Übelkeit, Erbrechen und Harnretention traten bei keinem der Patienten auf.

6 Patienten vertrugen klinisch eine Inhalation von 100 mg Dolantin pro 12 Stunden (Initialbolus 10 mg) ausgezeichnet und waren nach großen thorakalen Eingriffen schmerzfrei.

6 Patienten vertrugen klinisch eine Inhalation von 3 mg Somatostatin, dessen analgetische Wirkung in der Humanmedizin festgestellt wurde (Chrubasik, *Lancet* II, 1984, 1208—1209) pro 12 Stunden ausgezeichnet (Initialbolus 250 µg) und waren nach großen abdominalen Eingriffen schmerzfrei.

Es wurden auch Versuche mit Buprenorphin (0,15 mg als Initialbolus über 2 Stunden plus 0,3 mg 12 Stunden), Tramal (30 mg als Initialbolus über 2 Stunden und 70 mg pro 12 Stunden), Fentanyl (0,05 mg als Initialbolus plus 0,25 mg pro 12 h) und AL-Fentanyl (0,5 mg pro 2 Stunden und 0,4 mg pro 12 Stunden) erfolgreich durchgeführt.

Daraus folgt, daß auch andere Analgetika mit diesen Methoden wirksam angewandt werden können.

Die pharmakokinetischen Untersuchungsergebnisse lassen darauf schließen, daß Morphin bei der pulmonalen Absorption in ein 6-derivat metabolisiert wird, das eine vielfach stärkere analgetische Potenz und eine höhere Affinität zur Hirnsubstanz sowie eine längere Halbwertszeit besitzt als Morphin. Dieses oder evtl. ein anderes Metabolisierungsprodukt wird entweder radioimmunologisch nicht erfaßt oder es entsteht in geringsten, hochwirksamen Mengen.

Nachstehend wird die INHALATION VON MORPHIN ZUR POSTOPERATIVEN SCHMERZBEHANDLUNG näher beschrieben:

8 Stoffwechselgesunde Patienten im Alter von 56 bis 86 Jahren, die sich thorakalen Operationen unterziehen mußten, erhielten zur Inhalation über eine Maske 0,8 mg Morphin (mit 5 L O₂/Min) bei gleichzeitiger Infusion von 0,8 mg Morphin pro Stunde in das Reservoir des Inhalationsapparates. Zu verschiedenen Zeitpunkten wurde arteriell Blut entnommen zur radioimmunologischen Bestimmung der freien sowie der freien plus metabolisierten Morphin-Immunität im Serum. Daneben wurden Blutdruck, Puls und Atemgase registriert.

Die Serum-Morphinkonzentration der freien und metabolisierten Morphin-Immunität lagen unterhalb der Nachweisgrenze.

Blutdruck-Puls und Atemgase blieben im altersentsprechenden Bereich.

Eine 10-minütige Blutentnahme in den ersten 2 Stunden bei einem Patienten zeigte keinen Anstieg der Morphinkonzentration.

Bei 7 niereninsuffizienten Patienten (Alter 41—82 Jahre) wurde dieselbe Morphindosis nach tho-

rakalen Eingriffen über den Tubus insuffliert (kein Verlust durch Ausströmen). Es fand sich bei 3 von 4 Patienten mit kaum erhöhter Ausgangs-Morphinkonzentration ein minimaler Anstieg der Serumkonzentration, ebenso bei einem von 3 Patienten mit erhöhten Ausgangswerten. Die klinischen Parameter blieben unauffällig. 5

Die Serumkinetik nach 10 mg Morphin i. v. bei 3 dieser Patienten verhielt sich wie zu erwarten.

Ein niereninsuffizienter Patient erhielt die Morphindosis über die Maske. Es fand sich ebenfalls ein minimaler Anstieg der Morphinkonzentration. 10

Unter der Morphin-Inhalationsbehandlung waren die Patienten sediert, euphorisch und sehr kooperativ. Ein Hinweis auf Atemdepression bestand nicht. Übelkeit, Erbrechen und Harnretention traten nicht auf. Die Analgesie war ausgezeichnet. 15

Schlußfolgerung:

- 1) Die Inhalation von Morphin eignet sich zur postoperativen Schmerzbehandlung nach thoralen Eingriffen 20
- 2) Die zur Analgesie erforderlichen Morphindosen liegen weit unter den bei parenteraler Behandlung erforderlichen 25
- 3) Es wird angenommen, daß Morphin bei der pulmonalen Absorption in Morphin-6-glucuronid metabolisiert wird, das eine vielfach stärkere analgetische Potenz (Yoshimura) und eine höhere Affinität zur Hirnsubstanz sowie eine längere Halbwertszeit (Shimoura) als Morphin besitzt. 30
- 4) Die Inhalation von Morphin kann bei niereninsuffizienten Patienten angewendet werden 35

40

45

50

55

60

65